

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Rekurensi masih sering ditemukan pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) meskipun sudah mendapat terapi yang lengkap. Karsinoma nasofaring termasuk jenis kanker yang radiosensitif, dengan kemajuan teknologi kemoradiasi dapat meningkatkan kontrol tumor dan *survival*, akan tetapi jangka panjang kegagalan eradikasi tumor lokal atau regional masih sering terjadi. Insiden rekurensi muncul kembali secara lokal ataupun regional ini dapat merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien KNF (Xu, *et al.*, 2013; Wei, *et al.*, 2014). Waktu rekuren KNF adalah waktu rekurensi tumor setelah pencapaian remisi lengkap dengan kemoradioterapi. Interval median antara pengobatan awal dan rekurensi berkisar dari 1 bulan hingga 10 tahun (Xu, *et al.*, 2013).

Rekurensi merupakan indikator prognosis yang buruk, karena menjadi penyebab utama kematian pasien KNF (To, *et al.*, 2002). Prognosis KNF secara umum berdasarkan penilaian stadium klinis yaitu tumor primer (T), nodul leher (N) dan metastasis jauh (M). Pasien KNF dengan stadium yang sama sering menunjukkan respon terapi yang berbeda, hal ini menunjukkan bahwa stadium TNM tidak cukup untuk memprediksi penyakit ini secara tepat. Penting untuk mencari biomarker molekuler baru, yang dapat memberikan prognosis yang lebih akurat dan mengembangkan intervensi terapeutik untuk pasien KNF. Biomarker molekuler spesifik diperlukan untuk memberikan tambahan informasi prognosis rekurensi pada KNF (Liu, *et al.*, 2015). Peningkatan ekspresi *B cell specific*

moloney murine leukemia virus integration site 1 (BMI-1) berkorelasi positif dengan prognosis buruk pasien KNF (Song, *et al.*, 2006; Alajez, *et al.*, 2009; Su, *et al.*, 2011). Perubahan ekspresi BMI-1 pada KNF yang rekuren sampai saat ini masih belum dapat dijelaskan (Xu, *et al.*, 2015).

Karsinoma nasofaring menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas dengan insidensi mencapai 20-30 kasus per 100.000 penduduk di Cina Selatan (Brennan, 2006). Prevalensi KNF di Indonesia adalah 6,2/100.000 penduduk dengan 13.000 kasus baru per tahun (Adham, *et al.*, 2012). Kasus baru KNF sebanyak 405 pasien selama kurun waktu tahun 2019 - 2021 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo (EMR 2022). Angka rekurensi masih cukup tinggi yaitu sekitar 19-56% dan metastasis 25,1% lima tahun pasca radioterapi. Beberapa penelitian menemukan salah satu mekanisme utama penyebab rekurensi KNF adalah adanya *cancer stem cell* (CSC) atau sel punca kanker (Wei, *et al.*, 2014; Song, *et al.*, 2017).

Pada CSC terjadi hiperaktivasi *signaling pathway* yang mengatur *self-renewal* dan proliferasi, yaitu *Sonic Hedgehog Signaling (Shh)* dan BMI-1 (Igney & Krammer, 2002). Terdapat beberapa indikator molekuler untuk memprediksi terjadinya rekurensi pada KNF antara lain protein *Hsp70*, *p53 (wild type)*, *Shh* dan BMI-1 (Song, *et al.*, 2006; Alajez, *et al.*, 2009; Su, *et al.*, 2011). *B cell-specific molony murine leukemia virus integration site 1* adalah anggota protein *polycomb group* yang mempunyai peran penting dalam regulasi siklus sel, apoptosis dan *senescence* sel. Beberapa penelitian membuktikan bahwa BMI-1 berperan penting dalam *self-renewal*, *proliferation* dan *differentiation* dari *hematopoietic stem cells*, *progenitor cells* dan *leukemia stem cells* (Jiang, *et al.*, 2009).

Analisis ekspresi BMI-1 di beberapa *cell line* KNF manusia menggunakan *reverse transcription*-PCR (RT-PCR), hasilnya menunjukkan overekspresi BMI-1 mRNA pada semua *cell line* KNF pada tingkat yang berbeda. Histokimia menunjukkan bahwa serum pasien lebih reaktif dengan BMI-1 dibandingkan serum normal. Pemeriksaan afinitas antibodi menggunakan serum pasien KNF menunjukkan bahwa antibodi BMI-1 secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan pasien normal dan autoantibodi BMI-1 secara signifikan berhubungan dengan perkembangan KNF (Tong, *et al.*, 2008).

Peranan BMI-1 dalam kemoradioresistensi dimediasi oleh *downregulation* p53 dalam proses apoptosis (Song, *et al.*, 2006; Alajez, *et al.*, 2009; Su, *et al.*, 2011). Mekanisme efek terapi pada CSC KNF yang resisten, yaitu ekspresi protein p53 (*wild type*) menurun, sedangkan ekspresi *Hsp70*, BMI-1 dan *Shh* meningkat. Aktivasi BMI-1 akan menghambat p53 (*wild type*) melalui aktivasi *Mdm-2*, di samping itu BMI-1 akan memicu aktivitas *cyclin-D/cdk-4/6*. Hambatan pada p53 (*wild type*) akan menghambat apoptosis dan memicu proliferasi. Semua jalur yang memicu proliferasi sel dan menghambat apoptosis menyebabkan sel punca KNF resisten terhadap kemoradioterapi (Wei, *et al.*, 2014; Song, *et al.*, 2017). *Silencing* BMI-1 yang terjadi dalam CD44⁺ secara signifikan menekan kemampuan migrasi, invasi, tumorigenesis *in vitro* dan peningkatan apoptosis (Xu, *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 pasien KNF pra kemoradioterapi dan pasca kemoradioterapi dengan waktu rekurensi pada pasien KNF yang rekuren. Pemahaman perubahan molekular ekspresi BMI-1 diharapkan dapat menjadi salah satu faktor indikator waktu rekurensi KNF.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara perubahan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* dengan waktu rekurensi pasca kemoradioterapi pada pasien KNF yang rekuren ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan hubungan antara perubahan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* dengan waktu rekurensi pasca kemoradioterapi pada pasien KNF yang rekuren.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mendeskripsikan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* pada pasien KNF sebelum kemoradioterapi.
2. Mendeskripsikan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* pada pasien KNF yang rekuren.
3. Mendeskripsikan perubahan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* sebelum kemoradioterapi dan yang rekuren.
4. Menganalisis hubungan antara perubahan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* dengan waktu rekurensi pada pasien KNF yang rekuren.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara perubahan ekspresi *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* dengan waktu rekurensi pada pasien KNF yang rekuren.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini bila terbukti *B cell specific moloney murine leukemia virus integration site 1* dapat dijadikan sebagai salah satu indikator waktu terjadinya rekurensi.